

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

51

Int. Cl. 3:

**C 07 D 295/00**

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 D 211/64 C 07 D 243/08

C 07 D 217/14 C 07 D 265/30

C 07 C 97/10 A 61 K 31/24

A 61 K 31/12 A 61 K 31/415

A 61 K 31/535 A 61 K 31/33

**DEUTSCHES PATENTAMT**



**Beurteilung**

11

# **Offenlegungsschrift 29 22 488**

21

Aktenzeichen:

P 29 22 488.2

22

Anmeldetag:

1. 6. 79

43

Offenlegungstag:

11. 12. 80

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

**2-Hydroxy-4-methyl-benzolverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung**

71

Anmelder:

**Chem. pharmaz. Fabrik Dr. Hermann Thiemann GmbH, 4670 Lünen**

72

Erfinder:

**Eiden, Fritz, Prof. Dr., 8000 München; Teupe, Ernst-Günther, Dr., 8380 Landau; Leister, Hans-Perer, 8033 Planegg; Mayer, Dieter, Prof. Dipl.-Chem. Dr., 4712 Werne**

**DE 29 22 488 A 1**

**DE 29 22 488 A 1**

DR.-ING. WALTER ABITZ  
DR. DIETER F. MORF  
DIPL.-PHYS. M. GRITSCHNEDER

Patentanwälte

München, 1. Juni 1979

Postanschrift / Postal Address  
Postfach 860 109, 8000 München 86

Pienzenauerstraße 28

Telefon 98 32 22

Telegramme: Chemindus München

Telex: (O) 523992

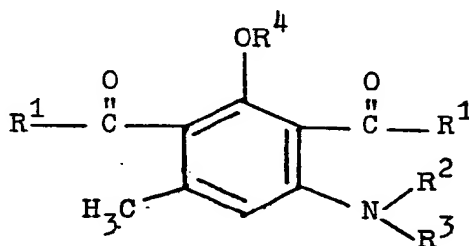
2922488

Chem. pharmaz. Fabrik  
Dr. Hermann Thiemann GmbH

170479-1

P a t e n t a n s p r ü c h e

1.) 2-Hydroxy-4-methyl-benzolverbindungen der allgemeinen Formel



I.

worin bedeuten

$\text{R}^1$  beide Methyl oder beide  
 $\text{OR}^5$  mit  $\text{R}^5$  gleich  $\text{C}_1$ - bis  $\text{C}_4$ -Alkyl

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$   $\text{C}_1$ - bis  $\text{C}_4$ -Alkyl oder

$\text{R}^2 + \text{R}^3 + \text{N}$  Pyrrolidino

Piperidino

4-Cyano-4-phenyl-piperidino

Azepino

N-Methyl-1,4-diazepino

Morpholino

$\text{C}_1$ - bis  $\text{C}_4$ -Dialkyl-morpholino

1,2,3,4-Tetrahydroisochinolino

einen Rest der allgemeinen Formel

wobei  $\text{R}^6$  bedeutet

$\text{C}_1$ - bis  $\text{C}_4$ -Alkyl

$\beta$ -Hydroxyäthyl

Phenyl

$\text{C}_1$ - bis  $\text{C}_4$ -Alkylphenyl



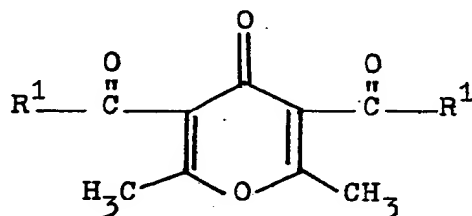
03005070241

C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkoxyphenyl  
 Halogenphenyl  
 Trifluormethylphenyl

R<sup>4</sup> H  
 Methyl  
 Äthyl

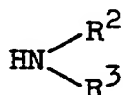
und ihre Säureadditionssalze.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine 2,6-Dimethyl-4H-pyran-4-on-Verbindung der allgemeinen Formel



II

mit einem sekundären Amin der allgemeinen Formel



III a

oder mit Pyrrolidin, Piperidin, 4-Cyano-4-phenyl-piperidin, Azepin, N-Methyl-1,4-diazepin, Morpholin, C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Dialkyl-morpholin, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin oder mit einer Piperazinverbindung der allgemeinen Formel



III b

umsetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in an sich bekannter Weise an der Hydroxylgruppe methyliert oder äthyliert und/oder in ein Säureadditionssalz überführt.

030050/0241

170479-1

2922488

- 3 -

3. Verwendung der Verbindungen des Anspruches 1 bei der  
Bekämpfung von Kreislauf- und Herzbeschwerden.

-----

- 3 -

030050/0241

DR.-ING. WALTER ABITZ  
DR. DIETER F. MORF  
DIPL.-PHYS. M. GRITSCHNER  
Patentanwälte

München, 1. Juni 1979

Postanschrift / Postal Address  
Postfach 860109, 8000 München 86

Pfenzauerstraße 28  
Telefon 983222  
Telegramme: Chemindus München  
Telex: (O) 523992

- 4 -

2922488

170479-1

CHEM. PHARMAZ. FABRIK  
DR. HERMANN THIEMANN GMBH

Kirchstrasse 12-16, 4670 Lünen/Westf.

---

2-Hydroxy-4-methyl-benzolverbindungen, Verfahren zu  
ihrer Herstellung und ihre Verwendung

---

030050/0241

- 5 -

Die Erfindung betrifft neue 2-Hydroxy-4-methyl-benzolverbindungen, die als Arzneimittel geeignet sind.

Die Erfindung ist in den Patentansprüchen definiert.

Die Reste  $R^2$  und  $R^3$  können gleich oder verschieden sein.

$R^2$ ,  $R^3$  und  $R^5$  können Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl oder t-Butyl bedeuten und sind vorzugsweise Methyl oder Äthyl.

Wenn  $R^2 + R^3 + N$   $C_1$ - bis  $C_4$ -Dialkyl-morpholino bedeuten, so ist Dimethylmorpholino, insbesondere 2,6-Dimethylmorpholino, bevorzugt.

Wenn  $R^6$  einen substituierten Phenylrest bedeutet, so steht der Substituent vorzugsweise in m-Stellung zur Verknüpfungsstelle. Bedeutet  $R^6$  einen  $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkylrest oder enthält  $R^6$  einen solchen Rest, so sind Methyl und Äthyl bevorzugt.

Bevorzugte Salze sind die Hydrohalogenide, Hydrogenmaleinate und Hydrogenfumarate.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind beispielsweise 2,6-Diacetyl-5-methyl-3-(4-cyano-4-phenyl-piperidino)-phenol vom F. 160 - 162 °C; 2-Hydroxy-6-methyl-4-(2,6-dimethyl-N-morpholino)-isophthalsäurediäthylester vom F. 63 - 65 °C; 2-Hydroxy-6-methyl-4-(N-1,2,3,4-tetrahydroisochinolino)-isophthalsäurediäthylester vom F. 121 - 123 °C; 2,6-Diacetyl-5-methyl-3-(4-benzyl-N-piperazino)-phenol vom F. 88 - 90 °C und 2-Hydroxy-6-methyl-4-(3-trifluormethylphenyl)-N-piperazino-7-isophthalsäurediäthylester vom F. 109 - 111 °C.

- 1 -

030050/0241

- 6 -

Das als Ausgangsprodukt des erfindungsgemässen Verfahrens dienende 3,5-Diacetyl-2,6-dimethyl-4H-pyran-4-on (Verbindung der allgemeinen Formel II mit  $R^1 = \text{Methyl}$ ) kann man nach der Verfahrensweise von Thomas und Lefèvre (Bull. Soz. Chim. Fr., Bd. 50 (2), Seite 193 (1888)) aus Kupferacetylacetonat und Phosgen synthetisieren. Zur Herstellung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, in denen der Rest  $R^1 = OR^5$  ist, kann man das Kupfersalz des entsprechenden Acetessigsäureesters mit Phosgen nach der Methode von Conrad und Guthzeit (Ber. Dtsch. Chem. Ges., Bd. 19, Seite 22 (1886); Bd. 20, Seite 152 (1887)) herstellen. Der nach dieser Verfahrensweise hergestellte 2,6-Dimethyl-4H-pyran-4-on-3,5-dicarbonsäurediäthylester hat einen F. 81 °C (Äthanol).

Geht man zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens von 3,5-Diacetyl-2,6-dimethyl-4H-pyran-4-on aus, so beträgt die Reaktionszeit im allgemeinen 0,5 bis 2 Stunden bei einer Temperatur von 50 bis 150 °C, insbesondere etwa 100 °C. Ein Lösungsmittel ist im allgemeinen nicht notwendig.

Geht man von Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II aus, in denen  $R^1 = OR^5$  ist, so arbeitet man vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie Äthanol, und erhitzt unter Rückfluss ca. 1 bis 50 Stunden. In manchen Fällen, z.B. bei Verwendung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin oder Dialkylmorpholinen, kann die Umsetzung auch ohne Lösungsmittel in der Schmelze erfolgen, wobei die Umsetzungszeit dann 1 bis 3 Stunden beträgt.

- 2 -

030050/0241

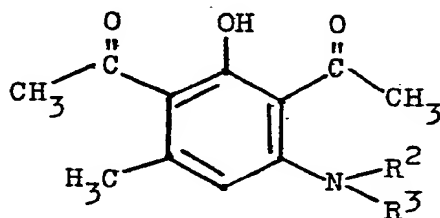


170479-1

- 3 -

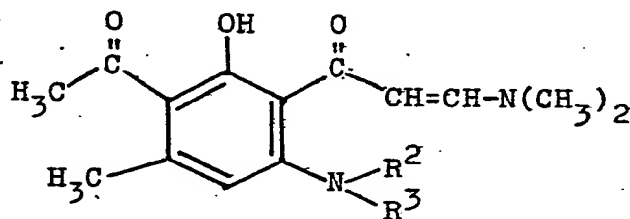
Die Säureadditionssalze erhält man durch Umsetzung mit einer Säure in bekannter Weise.

Man erhält durch die erfindungsgemäße Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin  $R^1$  Methyl bedeutet, mit einem sekundären Amin erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel



I b

Diese kann man nach der Verfahrensweise von Föhlisch (Ber. Dtsch. Chem. Ges., Bd. 104, Seite 348 (1971) ) mit einem Dimethylformamiddiacetal, beispielsweise dem Dimethylacetal oder Diisopropylacetal, zu Verbindungen der allgemeinen Formel



IV

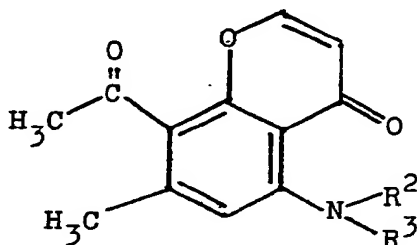
- 3 -

030050/0241

-8-

umsetzen. So erhält man beispielsweise die Verbindung 1-Acetyl-3-(3-dimethylamino-acryloyl)-2-hydroxy-6-methyl-4-(piperidin-1-yl)-benzol vom F. 138 °C.

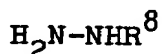
Setzt man dieses Enaminoketon (Verbindung der allgemeinen Formel IV) mit Säure, z.B. mit verdünnter Schwefelsäure, vorzugsweise in der Wärme, um, so erhält man Chromonverbindungen der allgemeinen Formel



V

Die Cyclisierung erfolgt nach der Vorschrift von Föhlisch (Ber. Dtsch. Chem. Ges., Bd. 104, Seite 348 (1971)). Eine so hergestellte Verbindung ist beispielsweise 8-Acetyl-7-methyl-5-(piperidin-1-yl)-4H-benzo[b]pyran-4-on vom F. 141 bis 142 °C.

Die Chromonverbindungen (V) lassen sich mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel



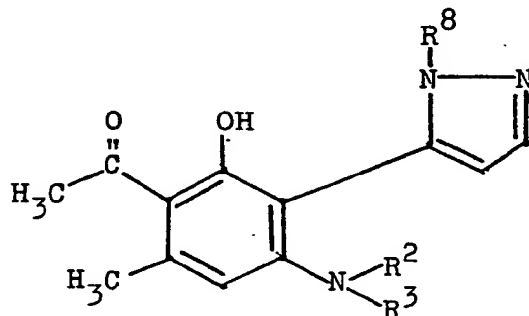
VI

- 4 -

030056/0241

-9-

worin  $R^8$  Wasserstoff, Methyl, Äthyl oder Phenyl bedeutet,  
zu Benzolverbindungen der allgemeinen Formel



VII

umsetzen. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise unter Rückfluss in einem Lösungsmittel, insbesondere Äthanol. Die Verfahrensdauer beträgt mehrere Stunden. Man kann so z.B. 1-Acetyl-2-hydroxy-6-methyl-3-(1-phenyl-pyrazol-5-yl)-4-(piperidin-1-yl)-benzol vom F. 142 °C, 1-Acetyl-2-hydroxy-6-methyl-3-(1-methyl-pyrazol-5-yl)-4-(piperidin-1-yl)-benzol vom F. 162 °C oder 1-Acetyl-2-hydroxy-6-methyl-3-(pyrazol-5-yl)-4-(piperidin-1-yl)-benzol vom F. 195 °C synthetisieren.

Die Benzolverbindungen (VII) kann man aber auch herstellen, indem man eine Enaminoketonverbindung (IV) unmittelbar mit einer Hydrazinverbindung (VI) in einem Lösungsmittel, vorzugsweise Äthanol, in Gegenwart einer Säure, z.B. Eisessig, umsetzt. Die Umsetzung erfolgt insbesondere in der Wärme, z.B. unter Rückfluss.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I haben vor allem Wirkungen auf Herz und Kreislauf. Auch die Verbindungen der allgemeinen Formel VII haben arzneiliche, vor allem Herz- und Kreislaufwirkungen.

- 10 -

Die erfindungsgemässen Verbindungen können zu üblichen flüssigen oder festen Arzneimittelnzubereitungen verarbeitet werden, beispielsweise zu Dragees, Tabletten, Suppositorien und Lösungen, auch für die Injektion. Hierzu werden übliche Träger- und Verdünnungsmittel und übliche Verfahrensweisen verwendet.

Die orale Einzeldosis beträgt 1 bis 10 mg/kg, die orale Tagesdosis beträgt 3 bis 30 mg/kg. Die parenterale Einzeldosis beträgt 0,1 bis 2 mg/kg, die parenterale Tagesdosis beträgt 0,3 bis 6 mg/kg.

#### B e i s p i e l    1

##### 1,3-Diacetyl-2-hydroxy-4-methyl-6-(piperidin-1-yl)-benzol

2 g (0,01 Mol) 3,5-Diacetyl-2,6-dimethyl-4H-pyran-4-on werden ohne Lösungsmittel mit 950 mg (0,011 Mol) Piperidin 1 1/2 Stunden bei 100 °C gehalten. Nach Zugabe von wenig Äthanol kristallisiert die gesuchte Verbindung in gelblichen Kristallen; F. 95-96 °C; Ausb. 2,2 g (84 % d. Th.).

#### B e i s p i e l    2

##### 1,3-Diacetyl-2-hydroxy-4-methyl-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzol

2 g (0,01 Mol) 3,5-Diacetyl-2,6-dimethyl-4H-pyran-4-on werden mit 690 mg (0,011 Mol) Pyrrolidin nach der Verfahrensweise des Beispiels 1 behandelt. Gelbliche Kristalle aus Äthanol; F. 129 °C; Ausb. 1,8 g (71 % d. Th.).

- 6 -

030050/0241

B e i s p i e l    3

- 11 -

1,3-Diacetyl-2-hydroxy-4-methyl-6-(morpholin-4-yl)-benzol

2 g (0,01 Mol) 3,5-Diacetyl-2,6-dimethyl-4H-pyran-4-on werden mit 900 mg Morpholin nach der Verfahrensweise des Beispiels 1 behandelt.

Gelbliche Kristalle aus Äthanol; F. 78 °C; Ausb. 1,8 g (69 % d. Th.).

B e i s p i e l    41,3-Diacetyl-2-methyloxy-4-methyl-6-(piperidin-1-yl)-benzol

0,5 g (0,002 Mol) 1,3-Diacetyl-2-hydroxy-4-methyl-6-(piperidin-1-yl)-benzol werden nach der Vorschrift von Kostanecki (Ber. Dtsch. Chem. Ges., Bd. 35, Seite 1669 (1902)) mit Dimethylsulfat und KOH methyliert.

Farblose Kristalle aus Äthanol; F. 75 °C; Ausb. 480 mg (93 % d. Th.).

B e i s p i e l    52-Hydroxy-4-methyl-6-(piperidin-1-yl)-benzol-1,3-dicarbon-säure-diäthylester

2 g (0,0074 Mol) 2,6-Dimethyl-4H-pyran-4-on-3,5-dicarbon-säurediäthylester werden mit 1,9 g (0,0223 Mol) Piperidin in 5 ml Äthanol 1 Stunde rückfliessend erhitzt. Nach dem Abkühlen farblose Kristalle aus Äthanol; F. 56 °C; Ausb. 1,4 g (58 % d. Th.).

Ende der Beschreibung